

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-139944

(43) 公開日 平成5年(1993)6月8日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 7/16		7252-4C		
7/22		7252-4C		
31/785	A C K	8314-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全10頁)

(21) 出願番号 特願平3-303085

(22) 出願日 平成3年(1991)11月19日

(71) 出願人 000106324

サンスター株式会社

大阪府高槻市朝日町3番1号

(72) 発明者 高塚 勉

大阪府高槻市上土室2-10-1

(72) 発明者 蒔野 智穂

大阪府高槻市上土室2-10-1

(72) 発明者 森 茂樹

大阪府高槻市奈佐原1-1-407

(74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

(54) 【発明の名称】 う蝕・歯周病予防用口腔用組成物

(57) 【要約】

【目的】 グルコシルトランスフェラーゼを阻害し、グルカン形成を抑制して歯垢形成を有効に抑制するう蝕・歯周病予防用口腔用組成物を提供する。

【構成】 第四級窒素を有する水不溶性ポリマーで水不溶性基体の表面を被覆した複合体を配合したことを特徴とするう蝕・歯周病予防用口腔用組成物。

1

2

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 第四級窒素有する水不溶性ポリマーで水不溶性基体の表面を被覆した複合体を配合したことを特徴とするう蝕・歯周病予防用口腔用組成物。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、う蝕・歯周病予防に有効な口腔用組成物に関する。

【0002】

【従来の技術および課題】 う蝕や歯周病は歯垢が原因で発症することが明らかにされており、歯垢は、ストレプトコッカス・ミュータンスなどのある種の細菌がショ糖を基質としてグルコシルトランスフェラーゼ(以下、GTFと略する)の作用により、水不溶性の多糖類であるグルカンを産生し、この多糖にストレプトコッカスミュータンスをはじめ他の病原菌(歯周病原菌)を巻きこみ形成される。また、ストレプトコッカス・ミュータンス等は種々の糖より酸を産生し、これによってエナメル質表面が脱灰する。さらに細菌の産生する毒素は歯肉に悪影響を及ぼし歯周病の原因として作用する。

【0003】 従って、歯垢の形成を抑制・阻止することは、う蝕・歯周病予防に有効である。歯垢形成の抑制手\*

\*段の1つとしてGTFによるグルカンの産生を抑える方法があり、特開昭61-216648号には、キトサン等にGTFによるグルカンの産生を抑制する効果があることが示されているが、その効果は十分ではない。

【0004】

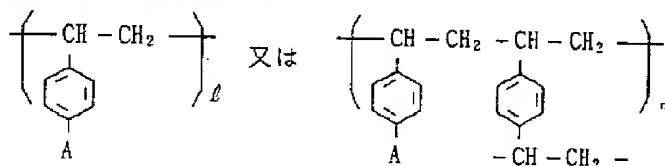
【課題を解決するための手段】 本発明者らはかかる事情に鑑み鋭意研究を行なった結果、第四級窒素有する水不溶性ポリマーで水不溶性基体の表面を被覆した複合体がGTFを阻害し、グルカン形成を抑制して歯垢形成を極めて有効に抑制することを見だし、本発明を完成するに至った。

【0005】 すなわち、本発明は、有効成分として、第四級窒素有する水不溶性ポリマーで水不溶性基体の表面を被覆した複合体を配合したことを特徴とするう蝕・歯周病予防用口腔用組成物を提供するものである。

【0006】 本発明において、水不溶性基体の表面を被覆するのに用いる第四級窒素有する水不溶性ポリマーとしては、分子量約1000~100万、好ましくは、約5000~80万のものが挙げられる。該第四級窒素有する水不溶性ポリマーとしては、例えば、一般式：

【0007】

【化1】

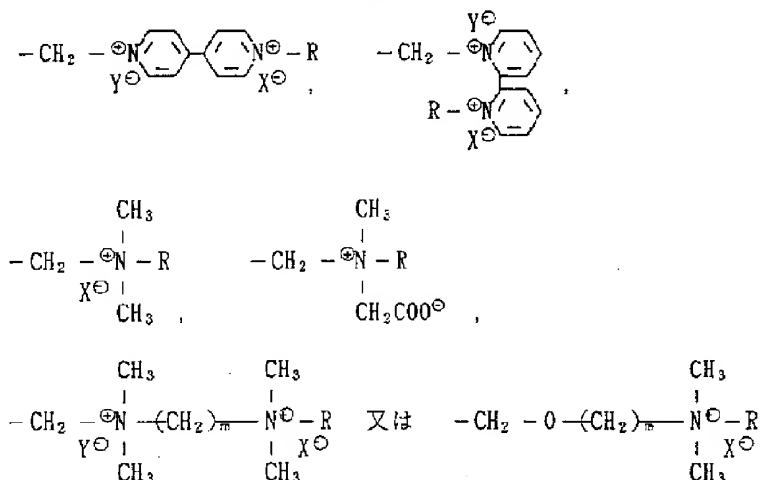


【0008】 【式中、Aは、

【0009】

※【化2】

※30



【0010】 を示し、lは20~2000、nは1000以上の整数、XおよびYは同一または異なってアニオン、Rは炭素数6~18のアルキル基、mは2~10の整数を示すで表される第四級アンモニウム型、ベタイン型、ピリジリジニウム型、ジアミン型またはエー

テル型の第四級窒素有する水不溶性ポリマーが挙げられる。

【0011】 かかるポリマーの具体例としては、ポリ[ビニルベンジルジメチルラウリルアンモニウムクロライド]、ポリ[ビニルベンジルスチアールベタイン]、ポ

3

リ[ビニルベンジルラウリルピリジリルピリジニウムクロライド]、ポリ[ビニルベンジルラウリルジアンモニウムクロライド]およびポリ[ビニルベンジルセチルアンモニルヘキシルエーテル]等が挙げられる。

【0012】該第四級窒素有する水不溶性ポリマーで被覆される水不溶性基体は、特に限定されないが、リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム、アルミナ、無水ケイ酸、ゼオライト等の無機粉体およびポリスチレン、ポ\*

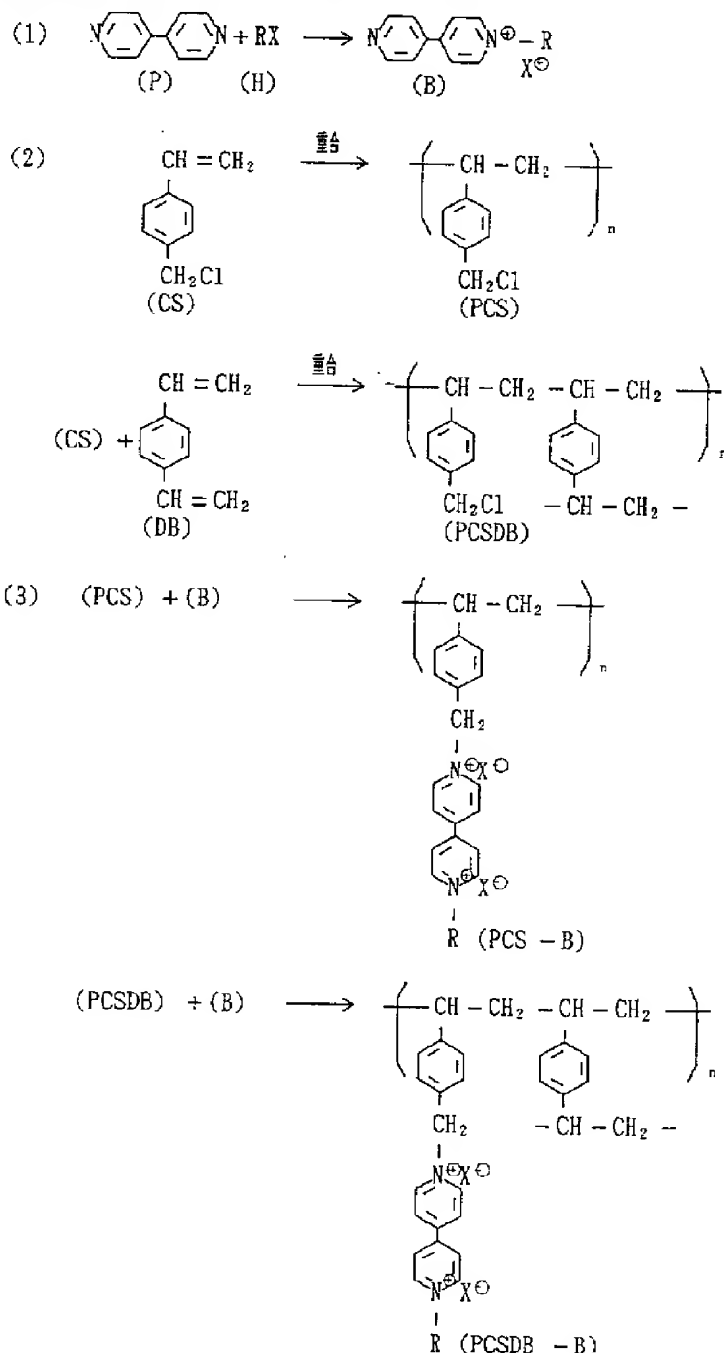
4

\*リエチレン、ポリメタクリル酸メチル等の有機粉体のような粒状、あるいはナイロンフロス等の繊維状の形態のものを使用することができる。

【0013】これらの水不溶性基体の表面を、該第四級窒素有する水不溶性ポリマーで被覆するには、例えば、以下の方法が採用される。

【0014】

【化3】



[式中、各記号は前記と同意義である]

【0015】まず、反応式(1)で示す反応により生成 通常約1.0~2.5倍モル、好ましくは約1.1~2.1  
物(B)を得る。化合物(H)は化合物(P)に対して 50 倍モル反応させるのが良い。反応は有機溶媒中で行うの

5

が好ましく、一般に約60～110℃の反応温度が好適である。生成物(B)は濃縮、蒸留、再結晶などの方法により精製することができる。

【0016】つぎに、反応式(2)で示す反応により、生成物(PCS)および生成物(PCSDB)を得る。反応式(2)の重合は、通常の懸濁重合、溶液重合、塊重合などの方法で行うことができ、得られたポリマーは再沈澱、洗浄等の方法で精製することができる。

【0017】つぎに、前記水不溶性基体表面上で、反応式(3)に示す反応を行い、目的とする複合体を得る。10 反応式(3)においては、化合物(PCS)または(PCSDB)の塩素1当量に対して化合物(B)を通常約0.02～0.15当量、好ましくは約0.05～0.10当量反応させるのが好ましい。反応は有機溶媒中で行うのが好ましく、一般に約60～100℃の反応温度が好適である。

【0018】なお、前記化1においてAで示した置換基が化3に示す置換基以外である水不溶性ポリマーを使用する場合も、同様にして被覆することができる。

【0019】本発明の口腔用組成物は、このようにして20 得られた、第四級窒素を有する水不溶性ポリマーで水不溶性基体の表面を被覆した複合体を組成物全量に対して約0.01～50重量%、好ましくは0.1～10重量%配合する。

【0020】本発明の口腔用組成物は常法により、歯磨(例えば、練歯磨、粉歯磨、水歯磨、マウスウォッシュ等)、ペースト状組成物(例えば、軟膏剤、歯肉マッサージクリーム等)、チューインガム、フロスや歯ブラシ等のコーティングなどの形態とすることができ、前記の成分に加えてさらに組成物の形態等に応じて以下のような成分を適宜配合することができる。30

【0021】例えば、非イオン性界面活性剤として、糖または糖アルコールの脂肪酸エステルであって、それぞれ脂肪酸残基の炭素数が12～18、平均エステル化度が1.1～2.5、好ましくは1.2～1.9のものが使用できる。該糖または糖アルコールの脂肪酸エステルとしては、例えば、ショ糖脂肪酸エステル、マルトース脂肪酸エステル、マルチトール脂肪酸エステル、マルトリ40 イトール脂肪酸エステル、マルトテトライトール脂肪酸エステル、マルトペンタイトール脂肪酸エステル、マルトヘキサイトール脂肪酸エステル、マルトヘプタイトール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ラクトース脂肪酸エステル、ラクチトール脂肪酸エステルが挙げられる。

【0022】また、非イオン界面活性剤としては、この他に、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油のようなポリオキシエチレン脂50 肪酸エステル、ラウリン酸モノまたはジエタノールアミ

6

ド等の脂肪酸ジエタノールアミド、脂肪酸モノグリセライド、ポリオキシエチレン高級アルコールエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン脂肪酸エステルなども使用され得る。

【0023】また、アニオン界面活性剤として、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロイルサルコシネート、ミリスチル硫酸ナトリウム等のアルキル基の炭素数が8～18である高級アルキル硫酸エステルの水溶性塩、 $\alpha$ -オレフィンスルホネート、ソジウムラウリルモノグリセライドスルホネート等の脂肪酸基の炭素数が10～18である高級脂肪酸モノグリセライドスルホネートの水溶性塩、高級脂肪酸ソジウムモノグリセライドモノサルフェート、ソジウム-N-メチル-N-パルミトイルタウライド、ソジウム-N-ラウロイル- $\beta$ -アラニン、ソジウム-N-長鎖アシル塩基性アミノ酸等が用いられる。

【0024】さらに、両性界面活性剤としては、例えば、2-アルキル-N-カルボキシメチル-N-ヒドロキシルエチルイミダゾリニウムベタイン、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン等が用いられる。

【0025】なお、これらの界面活性剤はその1種を単独で用いても2種以上を併用しても差支えない。また、界面活性剤の配合量は通常、組成物全体に対しての0.01～5重量%、好ましくは0.05～3重量%である。

【0026】本発明の口腔用組成物には、さらにメントールカルボン酸、アネトール、オイゲノール、サリチル酸メチル、リモネン、オシメン、 $\eta$ -デシルアルコール、シトロネロール、 $\alpha$ -テルピネオール、メチルアセタート、シトロネリルアセタート、メチルオイゲノール、シネオール、リナロール、エチルリナロール、ワニリン、チモール、スペアミント油、ペパーミント油、レモン油、オレンジ油、セージ油、ローズマリー油、桂皮油、ピメント油、桂葉油、シソ油、冬緑油、丁子油、ユーカリ油等の香料を単独でまたは組合せて組成物全体に対して0.1～10重量%、好ましくは0.5～5重量%程度配合できる。また、サッカリンナトリウム、ステビオサイド、ネオヘスヘリジルジヒドロカルコン、グリチルリチン、ペリラルチン、タウマチン、アスパラチルフェニルアラニンメチルエステル、p-メトキシシンナミックアルデヒドなどの甘味剤を0.01～1重量%、好ましくは0.05～0.5重量%配合できる。

【0027】例えば、軟膏剤のようなペースト状組成物の場合には粘結剤としてカラゲナン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロースナトリウムなどのセルロース誘導体、アルギン酸ナトリウムなどのアルカリ金属アルギネート、アルギン酸プロピレングリコールエステル、キサンタンガ

ム、トラガントガム、カラヤガム、アラビヤガムなどのガム類、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドンなどの合成粘結剤、シリカゲル、アルミニウムシリカゲル、ビーガム、ラボナイトなどの無機粘結剤等の1種又は2種以上が配合され得る。これらの配合量は通常0.3～5重量%である。

【0028】さらに、ペースト状や液状口腔用組成物の製造において、粘稠剤としてソルビット、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、キシリット、マルチット、ラクチット等の1種又は2種以上を配合し得る。これらの配合量は通常10～70重量%である。

【0029】また、歯磨類の場合には、第二リン酸カルシウム・二水和物および無水物、第一リン酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、ピロリン酸カルシウム、水酸化アルミニウム、アルミナ、無水ケイ酸、シリカゲル、ケイ酸アルミニウム、不溶性メタリン酸ナトリウム、第三リン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、硫酸カルシウム、ポリメタクリル酸メチル、ベントナイト、ケイ酸ジルコニウム、合成樹脂等の1種または2種以上を配合することができ、配合量は通常5.0～90重量%、練歯磨の場合には5～60重量%である。

【0030】なお、本発明においては、有効成分として、さらに、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン塩類、トリクロサン等の殺菌剤、デキストラナーゼ、アミラーゼ、プロテアーゼ、ムタナーゼ、リゾチーム、溶菌酵素(リテックエンザイム)等の酵素、モノフルオロリン酸ナトリウム、モノフルオロリン酸カリウムなどのアルカリ金属モノフルオロホスフェート、フッ化ナトリ

ウム、フッ化第一錫等フッ化物、トラネキサム酸やイブシロンアミノカプロン酸、アルミニウムクロルヒドロキシルアラントイン、ジヒドロコレステロール、グリチルリチン塩類、グリチルレチン酸、グリセロホスフェート、クロロフィル、塩化ナトリウム、カロペプタイド、水溶性無機リン酸化合物等の有効成分を1種または2種以上配合し得る。

#### 【0031】

【実施例】次に、実験例および実施例を示して本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。なお、「%」はいずれも重量%である。

#### 実験例1

ブレイン・ハート・インフュージョン(Brain Heart Infusion)・ブロース中でストレプトコッカス ミュータンスIFO13955株を18時間培養し、培養液を遠心(6000×g, 20分, 4℃)して上清を得る。上清に50%飽和になるように硫酸を加え、4℃で一夜スターラーで攪拌し、遠心(12,500×g, 60分, 4℃)した。得られた沈渣を培養上清1/40容量の5mMリン酸ナトリウム緩衝液に懸濁し、4℃で一夜透析したものをグルコシルトランスフェラーゼ粗酵素液とした。つぎに、表1に示すサンプル分散液0.4ミリリットル、1.5%ショ糖水溶液2.6ミリリットルおよび前記粗酵素液1ミリリットルを試験管に入れ、37℃で20時間反応させた後、550nmの吸光度を測定した。指標はグルカンの生成の抑制効果であり、コントロールのOD<sub>550</sub>を100とした。従って数値が小さい程有効である。実験に用いた複合体の組成を表1および表2に示し、結果を表3に示す。

#### 【0032】

#### 【表1】

複合体No.	ポリマー化学構造式	水不溶性基体
複合体 1	$\left( \begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{CH}_2-\text{N}^+\text{C}_5\text{H}_4\text{N}^+-\text{C}_6\text{H}_3 \\   \quad   \\ \text{Cl}^- \quad \text{Cl}^- \end{array} \right)_{1500}$	ポリスチレン末
複合体 2	$\left( \begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{CH}_2-\text{N}^+\text{C}_5\text{H}_4\text{N}^+-\text{C}_6\text{H}_3 \\   \quad   \\ \text{Cl}^- \quad \text{Cl}^- \end{array} \right)_{1500}$	"
複合体 3	$\left( \begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{CH}_2-\text{N}^+\text{C}_5\text{H}_4\text{N}^+-\text{C}_6\text{H}_3 \\   \quad   \\ \text{Cl}^- \quad \text{CH}_3 \end{array} \right)_{1500}$	"
複合体 4	$\left( \begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{CH}_2-\text{N}^+\text{C}_5\text{H}_4\text{N}^+-\text{C}_6\text{H}_3 \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_2\text{COO}^- \end{array} \right)_{1500}$	"
複合体 5	$\left( \begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{CH}_2-\text{N}^+\text{C}_5\text{H}_4\text{N}^+-\text{C}_6\text{H}_3 \\   \quad   \\ \text{Cl}^- \quad \text{CH}_3 \end{array} \right)_{1500}$	"

【表2】

複合体No.	ポリマー化学構造式	水不溶性基体
複合体6	$\left[ \begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_6-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3\text{Cl}^- \end{array} \right]_{1500}$	ポリスチレン末
複合体7	$\left[ \begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2 \\   \qquad \qquad   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \qquad \text{C}_6\text{H}_4 \\   \qquad \qquad   \\ \text{CH}_2-\text{N}^+(\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{N}^+(\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{Cl}^- \end{array} \right]_{1500}$	"
複合体8	$\left[ \begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{CH}_2-\text{N}^+(\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{N}^+(\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{Cl}^- \end{array} \right]_{1500}$	無水ケイ酸
複合体9	$\left[ \begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{CH}_2-\text{N}^+(\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{N}^+(\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{Cl}^- \end{array} \right]_{1500}$	リン酸水素カルシウム
複合体10	$\left[ \begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_2 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array} \right]_{1500}$	ポリスチレン末

【0033】

【表3】

サ ン プ ル	指 標
対照(水)	100
複合体1(1.0%)	6
" 2( " )	8
" 3( " )	7
" 4( " )	4
" 5( " )	5
" 6( " )	7
" 7( " )	9
" 8( " )	6
" 9( " )	5
" 10( " )	98
ポリスチレン末(10%)	99
キトサン	30

## 【0034】実施例1

表1の複合体1において、ポリスチレン末をナイロン糸にかえ、ナイロン糸表面上で、前述の化合物(B)と化合物(PCS)を重合し、被覆したナイロンフロスを得\*

\*た。

## 【0035】実施例2

つぎの処方により、常法に従い練歯磨を製造した。

第二リン酸カルシウム・二水和物	50%
グリセリン	20
カルボキシメチルセルロースナトリウム	1.0
香 料	1.0
ラウリル硫酸ナトリウム	1.0
複合体9(表2)	1.0
サッカリンナトリウム	1.0
フッ化ナトリウム	1.0
アラントイン	1.0
水	100%に調製

## 【0036】実施例3

40 つぎの処方により、常法に従い、水歯磨を製造した。

メチルセルロース	3.0%
グリセリン	30.0
サッカリンナトリウム	0.1
香 料	1.0
グルコン酸クロロヘキシジン	0.01
エタノール	3.0
複合体5(表1)	0.5
パラオキシ安息香酸メチル	0.06
水	100%に調製

## 【0037】実施例4

50 つぎの処方により、常法に従い、歯肉マッサージクリー



15	16
ムを製造した。	
白色ワセリン	8.0%
プロピレングリコール	4.0
デキストラナーゼ	1.0
ステアリルアルコール	8.0
ポリエチレングリコール4,000	25.0
ポリエチレングリコール 400	37.0
ショ糖ステアリン酸エステル	0.5
複合体3(表1)	2.0
パラオキシ安息香酸メチル	0.1
水	100%に調製

## 【0038】実施例5

\*造した。

つぎの処方により、常法に従い、マウスウォッシュを製\*

エタノール	10%
サッカリンナトリウム	0.05
香料	1.0
モノフルオロリン酸ナトリウム	0.1
塩酸クロルヘキシジン	0.01
複合体8(表2)	0.5
ショ糖パルミチン酸エステル	0.5
パラオキシ安息香酸メチル	0.06
水	100%に調製

## 【0039】実施例6

つぎの処方により、常法に従い、チューイングガムを製造した。

ガムベース	20g	
砂糖	59	
グルコース	10	
コーンシロップ	10	
香料	1	30
	100g	

ガムベース	
天然チクル	20g
酢酸ビニル樹脂	30
エステルガム	10
ワックス	15
乳化剤	5
複合体7(表2)	20
	100g

## 【0040】

【発明の効果】本発明によれば、GTFを阻害し、グル

カン形成を抑制して歯垢形成を極めて有効に抑制するう蝕・歯周病予防用口腔用組成物が提供される。

## 【手続補正書】

【提出日】平成4年3月4日

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

## 【補正内容】

【0022】また、非イオン界面活性剤としては、この他に、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキ

シエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ラウリン酸モノまたはジエタノールアミド等の脂肪酸エタノールアミド、脂肪酸モノグリセライド、ポリオキシエチレン高級アルコールエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン脂肪酸エステルなども使用され得る。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正内容】

【0023】また、アニオン界面活性剤として、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ミリスチル硫酸ナトリウム等のアルキル基の炭素数が8～18である高級アルキル硫酸エステルの水溶性塩、 $\alpha$ -オレフィンスルホネート、高級脂肪酸ソジウムモノグリセライドモノサルフェート、ソジウム-N-メチル-N-パルミトイルタウライド、ソジウム-N-ラウロイル- $\beta$ -アラニン、ラウロイルサルコシネート、ソジウム-N-長鎖アシル塩基性アミノ酸等が用いられる。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0027

【補正方法】変更

【補正内容】

【0027】例えば、軟膏剤のようなペースト状組成物の場合には粘結剤としてカラゲナン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロースナトリウムなどのセルロース誘導体、アルギン酸ナトリウムなどのアルカリ金属アルギネート、アルギン酸プロピレングリコールエステル、キサンタンガム、トラガントガム、カラヤガム、アラビヤガムなどのガム類、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドンなどの合成粘結剤、シリカゲル、アルミニウムシリカゲル、ビーガム、ラボナイトなどの無機粘結剤等の1種又は2種以上が配合され得る。これらの配合量は通常0.3～5重量%である。